BEITRÄGE
ZUR ÆTIOLOGIE DER LEBERCIRRHOSE NACH EXPERIMENT. UNTERSUCHUNGEN

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

EINER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

UNIVERSITÄT BASEL

VORGELEGT VON

REMIGIUS KÜCHLER
PRAKT. ARZT
VON
ALPNACH (OBWALDEN)

SARNEN
LOUIS EHRLI, BUCH- UND KUNSTDRUCKEREI
1916

BEITRÄGE
ZUR ÆTIOLOGIE DER LEBERCIRRHOSE NACH EXPERIMENT. UNTERSUCHUNGEN

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

EINER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

UNIVERSITÄT BASEL

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

VORGELEGT VON

REMIGIUS KÜCHLER
PRAKT. ARZT
VON
ALPNACH (OBWALDEN)

SARNEN
LOUIS EHRLI, BUCH- UND KUNSTDRUCKEREI
1916

Von der medizinischen Fakultät Basel genehmigt
auf Antrag von Herrn Professor
Dr. F. Egger.

Beiträge zur Aetiologie der Lebercirrhose nach experiment. Untersuchungen.

Trotz der verhältnismässig grossen Bedeutung, welche der Lebercirrhose in der menschlichen Pathologie zukommt, — in Paris starben im Jahre 1907 690 Personen an Lebercirrhose (Lanceraux) — und trotz zahlreicher, gelungener Versuche auf experimentellem Wege Cirrhose zu erzeugen, sind die Ansichten über Aetiologie und Pathogenese dieser Erkrankung noch sehr geteilt. — Nach der älteren Deutung wäre eine interstitielle Hepatitis mit Bindegewebswucherung das Primäre und anschliessend daran Veränderungen und Verödung im Parenchym, — der Prozess also ein eigentlich sclerogener. Nach Anderen (Fischler): primäre Degeneration des Parenchym, Funktionsstörungen mit secundärer, reactiver substituierender Bindegewebswucherung. Daneben besteht nach Dritten (Stoerk) für die Tuberkulose als Aetiologie kein kausales Nacheinander dieser Prozesse, sondern „ein Kausalverhältnis zwischen proliferativer Komponente des Tuberkulose-Virus und den Veränderungen progressiven Charakters, ohne wesentliche Beziehung zu den Veränderungen destructiver Art".

Was die Ursachen der Lebercirrhose betrifft, so ist nicht daran zu zweifeln, dass die verschiedensten, sowohl von der Aussenwelt, als auch vom Körperinnern stammenden Noxen, wie verschiedene anorganische und organische Gifte, Mikroorganismen und deren Toxine etc. in Betracht gezogen werden müssen. — Eine besondere Bedeutung kommt offenbar den chronischen Infektionskrankheiten, Tuberkulose, Lues und Malaria, zu. — Ob auch die acuten Infektionskrankheiten, Typhus, Scharlach, Masern, Diphtherie, irgendwelche Beziehung zu chronischer Hepatitis haben, ist — wenn auch wahrscheinlich, — noch fraglich.

Bevor ich auf die Beschreibung der eigenen Untersuchungen und deren Resultate eingehe, sei es mir gestattet, einen kurzen, orientierenden Ueberblick vorauszuschicken über die hauptsächlichsten aetiologischen Momente und die damit in Beziehung stehenden Versuche.

Der Umstand, dass bei einer grossen Zahl von Lebercirrhosen die Anamnese Alkoholabusus ergab, liess die Cirrhose als eine Folge des Alkohols und zwar als eine Erkrankung vorwiegend der Schnaps- und Weintrinker erscheinen. — Auf dem Naturforscherkongress zu Breslau 1904 stellte Naunyn auf Grund seiner klinischen Erfahrungen unter den Ursachen der Cirrhose den Alkohol voran und ging sogar bis zu der Behauptung: „dass, wo kein Potus vorliege, nie ohne schwere Bedenken Cirrhose diagnostiziert werden dürfe". — Dem gegenüber besteht aber die Tatsache, dass in über der Hälfte der Cirrhosen die Träger Nicht-Potatoren, zum Teil selbst Abstinenten sind und ferner, dass weitaus der grösste Prozentsatz notorischer Säufer sie nicht bekommen.

So fand Kayser bei 155 an Delirium tremens Verstorbenen in 13,5 % Lebercirrhose.

Nach Dickinson starben von 149 im Branntweinhandel beschäftigten Personen 22 = 14,8 % an Lebercirrhose.

Formad fand bei 250 notorischen Whiskysäufern nur 6 mal Cirrhose; in allen Fällen aber vergrösserte Leber, meist Fettleber.

Frerichs unter 13 Fällen von Delirium alcoholic. 2 mit Lebercirrhosen; und unter 36 Fällen von Cirrhose 12, die eingestandenermassen Branntwein im Uebermass genossen.

Förster hatte in Virchows Institut bei 3200 Sectionen 31 = 1 % Cirrhosen.

Jagic bei 117 Deliranten 15, d. i. 12,75 %, bei 151 Alkoholpsychosen 22 = 14,57 % Cirrhosen und bei nicht alkoholischen Psychosen 13,87 % Cirrhosen.

Fahr kommt an Hand des Leichenmaterials des Hamburger Hafenkrankenhauses, unter welchem chronische Säufer ausserordentlich vertreten sind, zu folgenden Resultaten: Von 309 chronischen Alkoholikern starben 11 an Lebercirrhose; bei 2 Säufern, die aus anderen Ursachen gestorben, war ebenfalls ausgesprochene Cirrhose vorhanden, also summa 13 = 4,21 %. — Daneben konstatierte er einen Fall von Lebercirrhose mit Exitus, ohne jegliche alkoholische Anamnese. — Auf Grund seiner eigenen, sowie der Statistiken des St. Georger- und Eppendorfer-Krankenhauses kommt Fahr zum Schluss: dass fast alle Cirrhotiker eine alkoholische Vergangenheit haben; das relativ seltene Vorkommen der Cirrhose aber, bei seinen 300 Säufern, lässt ihn annehmen, dass nicht der Alkohol allein es ist, der die Lebercirrhose erzeugt,

dass vielmehr noch andere Umstände unbekannter Natur mitspielen.

Von Baumgarten beobachtete bei 5—6 % der obduzierten Potatoren Lebercirrhose; häufig, aber nicht regelmässig: diffuse, infiltrative, nicht degenerative Fettleber.

Simmonds fand bei 100 sezierten Cirrhosefällen in mindestens 60 % ausdrücklich starkes Potatorium als Ursache, während in 14 % Alkoholmissbrauch negiert wurde und in 26 % brauchbare Angaben fehlten. — Er nimmt deshalb Alkohol als häufigste Aetiologie der Lebererkrankungen an, — gibt aber zu, dass wohl manche Lebercirrhose auch unabhängig von jener chronischen Intoxication entsteht.

Vix veröffentlicht einen Fall von typischer Cirrhose bei einem 7jährigen Mädchen, das täglich bis zu 6 Glas Bier erhalten hatte.

Price fand unter 142 Lebercirrhosen in 72 Fällen notorischen Alkoholismus, in 9 Fällen war solcher wahrscheinlich; 50 Fälle waren diesbezüglich anamnestisch unklar, und nur in wenigen Fällen liess er sich ausschliessen.

Zahlreiche und ausgedehnte Fütterungsversuche mit Alkohol in den verschiedensten Formen, — Alkohol absol., Weiss- und Rotwein, Absinth etc. —, sowie mit den bei der Branntweindestillation entstandenen Nebenprodukten, Amyl- und Methylalkohol, und nachträglich zugesetzten Geschmackscorrigentien schlugen zum weitaus grössten Teil fehl. — So von Dahlström, der schon 1852 an Hunden Versuche anstellte mit negativem Resultate. — In der Folge waren es Duckeck (1853), Kremiansky (1868), Magnan (1869), Ruge (1870), Zenon Pupier (1872), Sabourin (1879); sie konstatierten bei verschiedenen Tieren übereinstimmend fettige Degeneration der Leber zum Teil mit Hyperämie.

1888 nahm Pupier seine Versuche wieder auf und gelangte zu folgenden Resultaten:

Absinth: interstitielle Hepatitis mit Neubildung von Bindegewebe.

Rotwein: fettige Degeneration.

Weisswein: Parenchym- und interstitielle Schädigungen.

Alkohol absol.: dito, jedoch weniger ausgesprochen.

Dujardin-Beaumetz und Audigé erprobten an 18 Schweinen während ca. 3 Jahren die Wirkungen von Methylalkohol, Brannt-

wein und Absinth; Resultat: ausser Hyperämie des Magens, Stauung in der Leber; — „keine Spur einer interstitiellen Hepatitis".

Uebereinstimmend mit obigen sind die Resultate von Strauss und Blocq (1887), Mairet, Combemale, Strassmann, Afanassijew (1890) und Laffite (1892). Tobaldo beobachtete bei Anwendung von Rot- und Weisswein: Vermehrung des Leberbindegewebes; bei Branntwein: fettige Degeneration.

De Rechter an Hunden bei intensiven Alkoholdosen: acute Verfettung; — bei chronischer Alkoholdarreichung: perivasculäre Cirrhose.

Von Kahlden (1891) stellte Versuche an mit Hunden, Kaninchen, Enten, Hühnern und Tauben bis zu 243 Tagen mit einem Verbrauch von bis zu 20,540 ccm. Spiritus pro Tier; Janson bis zu 4 Monaten; Joffroy und Servaux während 8 Monaten; Friedewald experimentierte mit 120 Kaninchen bis zu 4 Jahren täglich mit je 5—8 gr. Alkohol absol.; — Alle, ohne auch nur den Beginn einer Cirrhose zu erzeugen. — Scagliosi (1896) kommt auf Grund seiner Versuche zum Schlusse, dass Alkoholmissbrauch niemals einen schädlichen Einfluss auf die normale Leber ausübe, dass aber in einer durch überstandene Infektionskrankheiten vorbereiteten Leber, Alkohol, als Nebenursache, eine Cirrhose zu bewirken im Stande sei.

Von Baumgarten und Reitter (1907) beobachteten, nach langen Versuchen über Alkoholwirkungen auf dem Blutwege, keine Cirrhose der parenchymatösen Organe, auch nicht einmal microscopische Andeutungen, ebensowenig Parenchymzellendegeneration oder Necrosen.

D'Amato (1907) verfütterte Hunden, namentlich aber Meerschweinchen und Kaninchen, Gemische von Aethyl- und Amylalkohol in verschiedener Concentration und beschreibt: geringe Hyperämie der intralobulären Kapillaren, leichte Entzündung derselben, Bindegewebsbildung in der Glisson'schen Kapsel, leichte Verdickung der Venae centrales; Atrophie, Vacuolisation und fettige Degeneration der Leberzellen; „doch sind," nach ihm, „diese Befunde nicht derart, dass sie einem gut abgegrenzten Typus der menschlichen Cirrhose entsprächen."

Fahr (1909) fütterte Hunde, namentlich aber Meerschweinchen und Kaninchen, mit Alkohol absolut. bis zu 4 gr. pro die — die Befunde waren in Bezug auf Leberveränderungen negativ; auch Fettleber fehlte.

De Grandemaison injizierte Alkohol in die Bauchhöhle von Meerschweinchen und erzielte damit eine kleinknotige, embryonale Sclerose.

Mertens glückte es mittelst fortgesetzter Alkoholinhalation cirrhotische Leberveränderungen zu erreichen. Er konstatierte eine, in weiten Grenzen variierende Widerstandsfähigkeit der Tiere gegen Alkohol; zum Teil fand er weitgehende Leberzellenveränderungen mit reichlich Ascites, zum Teil vermehrtes Lebervolumen und in allen Fällen beginnende Cirrhose. — Eine Bestätigung dieses Resultates wäre die Rechtfertigung der Annahme einer ächten alkoholischen Cirrhose beim Menschen.

Dem gegenüber macht aber Klopstock darauf aufmerksam, dass die Kaninchenleber sehr reich ist an Parasiten, — namentlich Psorospermien — die lokale Bindegewebsbildung und nicht selten cirrhotische Veränderungen zustande bringen. Mertens beschreibt denn auch in seinen Kaninchenlebern nicht nur Psorospermien, sondern auch tuberkelähnliche Gebilde als Nebenbefund und zwar um so reichlicher, je grösser die Dauer des Experimentes.

Aus der ganzen, grossen, diesbezüglichen Literatur ist somit die Cirrhose erzeugende Wirkung des Alkohols — trotz der obigen, vereinzelten experimentellen Erfolge, — durchaus nicht einwandsfrei festgestellt, und es kommt demselben offenbar mehr eine disponierende, denn eine aetiologische Eigenschaft zu.

Zum nämlichen Resultate, wie mit Alkoholinhalation gelangte Mertens und später auch Joannovics durch subcutane Chloroforminjectionen: Degeneration des Parenchym mit Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes.

Weitere Berichte über Cirrhose bewirkende Eigenschaften liegen vor von einer grossen Reihe von Stoffen, die allerdings als Aetiologie der menschlichen Cirrhose weniger in Betracht fallen.

Reale versuchte die Wirkung des Phenols auf die Hundeleber, — mit negativem Resultate.

Rovighi (1897) experimentierte mit den Abbauprodukten Indol und Scatol und mit Phenol; Resultat: Zellenveränderungen, kleinzellige Infiltration.

Caporali (1898) behandelte Kaninchen mit intraperitonealen Injectionen von Kresol, Aceton, Phenol, Indol, Neurin, und bewirkte dadurch an verschiedenen Organen schädliche Wirkungen, — aber keine deutliche Cirrhose.

Rovighi und Portioli (1899) sahen nach Einverleibung von carbaminsaurem Ammonium cirrhotische Veränderungen, die sie der Carbaminsäure zuschrieben.

Joannovics (1903) bestätigte ihre Befunde, erreichte dasselbe aber auch mit kohlensaurem Ammonium, so dass wohl Ammonium das hiebei wirksame Agens ist.

Coen und D'Aintolo erzeugten Cirrhose durch Darreichung von essigsaurem Blei.

Nach chronischer Toluylendiamin vergiftung sah Joannovics bei Hunden Wucherung und Vermehrung des interlobulären Bindegewebes mit Sprossung von Gallengängen und Gallenstauung und deutet dieses als Hanot'sche hypertrophische Cirrhose.

Lindemann schreibt dem Oleum Pulegii, Ehrlich auch dem Cocain eine besondere die Leberzellen schädigende Wirkung zu, die bei chronischer Vergiftung imstande sein soll, der menschlichen Cirrhose analoge Bilder zu erzeugen.

Marckwald erzeugte an Kaninchen und Fröschen Zerstörung von Leberzellen mit Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes durch steigende Dosen Antipyrin.

Wells beschreibt beim Kaninchen vacuoläre Degeneration der Leberzellen und Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes nach intravenöser und subcutaner Injection von Peptonen.

Wegner erhielt nach fortgesetzter Darreichung kleiner Phosphordosen ein Bild der Leber, das der menschlichen Cirrhose entspricht. — Joannovics dagegen bewirkte mit Phosphoröl an Hunden bei acutem Verlauf hochgradige Hyperämie, bei längerer Dauer fettige Degeneration — ohne Veränderungen am interstitiellen Bindegewebe.

Boix führt die Lebercirrhose zurück auf eine, eventuell durch Alkohol bedingte, Magenerkrankung. Die gestörte Magenverdauung hat Stagnation und Zersetzung des Inhaltes zur Folge. — Diese Zersetzungsprodukte, vor allem die niederen Fettsäuren, Butter-, Milch- und Essigsäure, ferner Aldehyde, Acetone, Pfeffer, Colitoxine, Faeceseextracte, Indol, Scatol etc. sollen die ersten Leberschädigungen bewirken. — Durch Vermischung der Nahrung mit Essig-, Butter-, Milch- und Valeriansäure erzeugte er bei Kaninchen cirrhotische Leberveränderungen. Er kommt zum Schlusse: Butter-, Milch-, und namentlich Essigsäure hätten eine ausgesprochen bindegewebsbildende Wirkung —, Coli-Toxine eine verhärtende, in genügender Dosis die Zellen sofort

tötende Wirkung. — Aehnliche, wenn auch nicht so ausgesprochene Erfolge hatte de Josselin de Jong, während diesbezügliche Versuche von Joannovics vollständig negativ ausfielen.

In einem gewissen Zusammenhang mit den Arbeiten von Boix stehen eine Reihe von Versuchen der letzten Jahre, so die oben erwähnten von Reale, Rovighi, Caporali, Rovighi und Portioli und Joannovics. — Frisco (1896) verfütterte Kaninchen Fäulnisprodukte von Mais und Fleisch und konstatierte parenchymatöse und interstitielle Veränderungen an Leber und Nieren.

Inghilleri (1897) verfütterte Tieren Mageninhalt von Menschen, die an atrophischer Cirrhose und an Magenerweiterung litten; er erreichte damit: Gastritis mucosa und Leberveränderungen, ausgehend vom Bindegewebe und den Gefässen, die von Stase und Rundzelleninfiltration bis zu Bindegewebsbildung und Neubildung von Blut- und Gallengefässen führten. — In einer weitern Versuchsreihe verwandte er auch Gärungsprodukte der Nahrungsmittel — Brot, Fleisch, Milch etc., — in vitro und sah eine noch stärkere und schnellere Wirkung, als von den vorher genannten Substanzen.

Tinozzi (1900) erforschte die Wirkung des Pfeffers und der Pfefferschote auf dem Magenwege und fand Veränderungen der Parenchymzellen und kleinzellige Infiltration um Blut- und Gallengefässe.

D'Amato (1907) experimentierte an Hunden und Kaninchen teils mit Buttersäure, teils mit Mageninhalt eines Gastrectatikers teils mit Fäulnisprodukten des Rindfleisches. (Er liess Rindfleisch mit Wasser zirka 4—5 Tage bei Zimmertemperatur stehen und vermischte dieses Fleischwasser mit der Nahrung der Tiere.) Die mit diesen Fleischfäulnisprodukten behandelten Kaninchen zeigten in der Leber: sehr starke Hyperämie, hämorhagische Infiltrationen, umgeben und durchsetzt von Rundzellen, ausgedehnte Necrosen der Leberzellen. Bei länger (40 Tage) behandelten Tieren deutliche Bindegewebswucherung perilobulär und an den Randzonen der Läppchen. — Bei Buttersäurebehandlung: Geringe Hyperämie, Rundzelleninfiltration in der Glisson'schen Kapsel und um die Gallengänge grosse Mengen gelbbraunen Pigmentes, ausgedehnte Protoplasmaveränderungen der Leberzellen.

Gleichzeitig erforschten Garnier und Simon und Ignatowski

die Wirkungen des tierischen Eiweisses, resp. der bei dessen Verdauung entstehenden Säureprodukte an Pflanzenfressern.

Garnier und Simon beschrieben zuerst die Wirkung von Fleisch auf Darm und Leber von Kaninchen. — Ihre Tiere erlagen rasch; der Dickdarm war mit einer grünen, flüssigen Masse angefüllt, infolge gesteigerter Gallenausscheidung; die Leber, stark hyperämisch, zeigte stellenweise an den Kanten der Läppchen und in den Portalräumen Blutgefässe und necrotische Herde; die Kapillaren der Leber und die necrotischen Herde waren mit vielkernigen Leucocyten angefüllt. — Ignatowski stellte seine Versuche zunächst ebenfalls mit Fleisch an; seine Tiere starben bei ausschliesslicher Fleischkost schon nach 5—6 Tagen. Allmähliche Gewöhnung durch steigenden Fleischzusatz zu anderer Nahrung ermöglichte eine langsamere Toxizitätswirkung. — Das Resultat war: ausser Darm- und Nierenaffectionen, Leberveränderungen und zwar feinzelliges Infiltrat mit Neigung zu Bildung jungen Bindegewebes. — In der Folge modifizierte er seine Versuche. Er gab eine Emulsion von Eigelb und Milch mit Zusatz von Kohl und fand bei mehrmonatlicher Versuchsdauer: Vergrösserung der Milz und typische, atrophische Lebercirrhose mit und ohne Ascites.

Auch durch operative Eingriffe gelang es Cirrhose hervorzurufen. Meyer, Charcot und Gombault, Litten, Belloussow, Steinhaus, Siegenbeck van Heuckelom und Jagic sahen übereinstimmend nach Unterbindung des ductus choledochus eine starke Wucherung des interlobulären Bindegewebes, deren Zustandekommen sie durch erfolgte Gallenstauung und Druckatrophie der Leberzellen mit secundärer Bindegewebswucherung erklären. — Bei den Schwierigkeiten, bei derartigen Tierversuchen eine einwandsfreie Asepsis durchzuführen und bei der wachsenden Bedeutung, die man mehr und mehr den Microorganismen und deren Toxinen für die Cirrhose zuschreibt, ist es allerdings wohl denkbar, dass es sich hiebei im Einzelnen um eine infectiöse Hepatitis handeln könnte.

Die Regelmässigkeit einer Cholangitis bei der Cirrhose starker Trinker führte zu der Ansicht, dass diese Leberkrankheit durch irgendwelche Infection der Gallenwege vom erkrankten Magendarmkanal aus bedingt sei. — In diesem Sinne wurden denn auch eine Reihe von Versuchen mit verschiedenen Infectionsmaterialien ausgeführt. — Wolff erzeugte eine interstitielle Hepatitis mit kleinzelliger Infiltration und Bildung faserigen Binde-

gewebes durch subcutane Injection von Fäulnisbacterien unbestimmter Art.

Krawkow verursachte deutliche Cirrhose bei Hühnern durch fortgesetzte Vermischung des Futters mit einem Infus von faulendem Pferdefleisch; dieselbe Wirkung sah er bei Tauben nach Injection von Pyocyaneuskulturen in den Pectoralis. Roger beobachtete das nämliche nach Injection des Bac. septic. putrid. — Charrin erreichte experimentelle Cirrhose durch Injection von Pyocyaneustoxinen in die Vena portae. — Scagliosi sah beginnende Cirrhose von Tieren, mit für dieselben nicht pathogenen Bacterien, z. B. Milzbrandbacillen auf Hühner, Bac. subtilis auf Meerschweinchen. — Wera Dantschakoff konnte bei Kaninchen durch fortgesetzte Staphylokokkeninjection an der Leber hökkerige Oberfläche und Vermehrung des Bindegewebes hervorrufen; in 2 Fällen fortgeschrittene, typische Cirrhose mit völliger Umschliessung der stehengebliebenen Leberinseln. Claude bewirkte mit Diphtherietoxinen eine leichte, interlobuläre Sclerose und mit Streptococceninjection eine Leber mit den deutlichen histologischen Veränderungen einer Cirrhose. — Ghillini, der bei subacuten und chronischen sclerosierenden Entzündungen der Leber bacteriologische Untersuchungen anstellte, fand zwei gewöhnliche Saprophyten und den Bac. pyogenes foetid.; Letztern jedoch nicht im Leberparenchym. — Kirikow züchtete bei hypertrophischer Cirrhose einen Diplococcus, der auf Mäuse übertragen wiederum interstitielle Hepatitis hervorgerufen haben soll. — Adami fand bei einer Reihe von Fällen atrophischer Cirrhose einen charakteristischen Bacillus in der Galle und in den Körperflüssigkeiten. — Bei einer Hornviehkrankheit auf Neu-Schottland, die sich durch Lebercirrhose, Lymphdrüsenschwellung, Ascites etc. kennzeichnet, ergaben Züchtungsversuche, vom nämlichen Autor ausgeführt, einen Bacillus, der dem bei atrophischer Cirrhose gefundenen entsprach. — Bei Pferden soll eine endemische Erkrankung bekannt sein, mit teils atrophischer, teils hypertrophischer Cirrhose, die auf reichliche Heufütterung und dadurch zugeführte Giftstoffe, — bacterieller Herkunft? — zurückgeführt wird. — Zwaardemaker beschreibt eine Cirrhose beim Hund, als deren Erreger er in den Gallengängen Distomum campanulatum fand.

Ausser diesen, zum Teil noch sehr der Kritik bedürftigen Befunden, liegen aber über infectiöse, menschliche Hepatitiden

eine grosse Zahl klinischer Publikationen vor, die mit grosser Wahrscheinlichkeit auf eine gewisse, mögliche Beziehung zwischen Cirrhosis und acuten Infektionskrankheiten schliessen lassen, namentlich nach Masern und Scharlach; dann auch Influenza, infectiöser Enteritis, Puerperalsepticämie, Pocken, Cholera etc. Ausser verschiedenen französischen Autoren ist es namentlich Naunyn, der auch dem Typhus abdomin. eine Bedeutung in der Aetiologie der Cirrhose zuschreibt.

Durch pathologisch-anatomische Befunde längst bekannt und festgestellt ist der Zusammenhang von Cirrhose und chronischen Infektionskrankheiten, wie congenitaler und acquirierter Lues, Malaria (Guarnieri, Lanceraux u. a.) und Tuberkulose. Doch gehen namentlich bezüglich der Bedeutung der letztern Krankheit für die Cirrhose, — ob Aetiologie oder Disposition — die Ansichten auch heute noch auseinander.

Schon Rokitansky spricht von „hämorhagisch tuberkulisierenden Pseudomembranen bei Lebercirrhose". — G. Förster konstatierte unter 31 Fällen von Lebercirrhose 3, d. i. 9,7 %, mit tuberkulöser Peritonitis.

Seiffert fand in Dresden unter 68 Fällen von Bauchfelltuberkulose 10 mal, d. i. 14,7 %, Cirrhose; in Leipzig unter 50 Fällen 7 mal, d. i. 14 %.

Vierordt hat unter 24 Fällen von Tuberkulose der serösen Häute 5 mal, d. i. 20,8 %, Cirrhose.

Nothnagel unter 18 Fällen von Peritonitis tuberculosa 2 mal, d. i. 16,1 %, Cirrhose.

Doch spielt auch unter diesen Fällen von Lebercirrhose, die mit Bauchfelltuberkulose vereint sind, der Potus eine sehr grosse Rolle:

Unter 10 Fällen, die Wagner beschreibt, liegt in 7 Fällen Potus vor; ebenso in 2 von 5 Fällen Vierordts.

Klopstock berichtet, dass er in Fällen von Peritonealtuberkulose in der Leber nicht selten beginnende Cirrhose beobachtete.

Ausser den Beziehungen zwischen Lebercirrhose und Peritonealtuberkulose liegen noch Beschreibungen vor, die auf solche zwischen Lebercirrhose und primärer Darmtuberkulose hinweisen.

Weigert erwähnt Fälle von Lebercirrhose, Ascites und tuberkulösen Darmgeschwüren; auch Klopstock beobachtete derartige Fälle.

Brieger, der unter Langhans Versuche anstellte, machte

schon 1879 Mitteilung von an Meerschweinchen beobachteten, cirrhotischen Leberveränderungen nach Einimpfung von Tuberkelbacillen.

De Giovanni verlangt zur Entstehung der Cirrhose, sei es nach Alkoholabusus, nach Malaria, oder nach Syphilis, immer das Zusammenwirken mehrerer Ursachen, unter welchen er die tuberkulösen Einflüsse voranstellt. — Er betont, dass fast bei allen Cirrhosen sich tuberkulöse Antecedentien nachweisen lassen.

1890 wies Bäumler auf dem X. internationalen medizinischen Kongress auf die Häufigkeit des Befundes von Miliartuberkulose in Fällen von hypertrophischer Cirrhose; „es scheine ihm eine intime Beziehung der hypertrophischen Cirrhose zur Tuberkulose zu bestehen, möglicherweise in der Art, dass die hypertrophische Cirrhose die Disposition abgibt für die tuberkulöse Infection, in manchen Fällen aber so, dass die tuberkulöse Infection das wichtigste aetiologische Moment für die Cirrhose bilde". — In der Folge waren es namentlich französische Forscher, wie Hanot und Gilbert, Widal und Besançon, Besançon und Griffon, die die Aufmerksamkeit auf diese Frage lenkten, indem sie sämtliche über beobachtete Cirrhosen nach Injection abgeschwächter Tuberkelbacillen berichten.

Maffucci und Sirleo konstatierten an Kaninchen 3 Monate nach Impfung von Tuberkelbacillen in die Vena mesaraica: Atrophie der Leberzellen mit Neubildung von Gallengängen. von Hansemann fand unter 21 Fällen von Fütterungstuberkulose 13 Fälle bei Erwachsenen, wovon 4 mit Lebercirrhose.

Joannovics erhielt ein der menschlichen Cirrhose analoges Bild durch intraperitoneale Injection von Urin aus tuberkulösen Nieren. —

Bartel beobachtet nach Tuberkuloseimpfung ebenfalls cirrhotische Veränderungen und zwar namentlich bei Beeinflussung des Infektionsvorganges durch Präparate organischer Herkunft: cirrhotische Veränderungen mit Gallengangwucherung und Regeneration von Lebergewebe combiniert mit Milztumor, Ascites etc. — Keine Cholangitis resp. Wirkungen schädigender Stoffe von Magen und Darm her.

Joannovics zeigte aber auch, dass bei Meerschweinchen eine nicht experimentelle, der menschlichen Cirrhose analoge Erkrankung nicht selten ist. — Nach Hansemann kommt bei diesen Tieren auch eine spontane Tuberkulose vor, die regelmässig

von Lebercirrhose, häufig auch von Icterus begleitet ist. — Dasselbe teilt auch Stoerk mit. — Auf Grund seiner klinischen Erfahrungen kommt Jagic zum Schluss, dass Tuberkulose nach Alkohol wohl die häufigste Ursache für Lebercirrhose bilde. — Bock stellt folgende Entstehungsmöglichkeiten von Cirrhose durch Tuberkulose fest:

1. Uebergreifen der Entzündung und Bindegewebswucherung von der Nachbarschaft aus.

2. Submiliare Tuberkeleruptionen führen zur Entzündung und Bindegewebswucherung; dieses wird durch Tierversuche erhärtet.

3. Tuberkelbacillen und ihre Toxine üben einen Reiz aus, der zu interstitieller Hepatitis führt.

Gestützt auf obige Tierversuche und mannigfache klinische Erfahrungen darf man wohl annehmen, dass auch beim Menschen eine chronische Tuberkulose als Aetiologie, im Stande ist, Leberveränderungen zu bewirken, die anatomisch als ächte Cirrhose angesehen werden müssen.

Auf eine neue, mögliche, für die menschliche Cirrhose wichtige Aetiologie wies 1897 Lanceraux hin. — Er beobachtete in 154 Fällen von notorischem Weinabusus — 3—4 Liter pro die, während 10—15 Jahren, — durchwegs atrophische Cirrhose, während die Spirituosen mehr Verfettung der Leberzellen mit Vermehrung des Lebervolumen bewirken. Er schliesst daraus, dass nicht der Alkohol als solcher, Ursache der Cirrhose sei, sondern vielmehr die in den Getränken enthaltenen Salze, vorab die Sulfate und Bisulfate des Kalium und Natrium. In dieser Richtung von ihm angestellte Versuche mit Kaninchen und Hunden bestätigten seine Vermutungen. — Die mit Sulfaten und Bisulfaten per os behandelten Tiere zeigten nach 10—15 Monaten ausser starker Hyperämie der Leber, deutliche cirrhotische Leberveränderungen, während die mit andern Salzen — Acetaten, Tartraten und Nitraten — behandelten Tiere normale Leberbilder aufwiesen. Spätere Versuchsreihen ergaben dasselbe Resultat. — Zur Stütze seiner Theorie zog Lanceraux ausserdem statistische Ergebnisse bei und wies darauf hin, dass die Häufigkeit der Cirrhosefälle in den verschiedenen Ländern wechselt, je nach dem grösseren oder kleineren Gehalt der üblich konsumierten Getränke an Sulfaten. In Lothringen z. B., wo der heimische Wein weder gegypst, noch geschwefelt wird, findet

er die Cirrhose sehr selten; — ausser bei Individuen, die notorisch Importweine tranken. Dasselbe beobachtete er in der Touraine, in Anjou, in der Bourgogne und im ganzen südlichen Frankreich, wo die an Ort und Stelle konsumierten Weine verhältnismässig wenig behandelt sind. — Im auffallenden Gegensatz dazu findet er die Cirrhose sehr häufig in Paris und in den Departementen des Nordens, wo stark gegypste und geschwefelte Importweine — bis zu 9 gr. Kaliumsulfatgehalt pro Liter! — konsumiert werden. Aehnlich verhält es sich, nach ihm, mit den Exportbieren, namentlich den englischen, russischen und auch den deutschen, welche zur Klärung vielfach mit schwefliger Säure und zu ihrer Konservierung mit antiseptischen Substanzen versetzt werden.

Die Ergebnisse von Lanceraux werden für Italien von Viola in ihrem vollen Umfange bestätigt. Er konstatiert, angeregt durch die Arbeiten des Erstern, an Hand eines reichen statistischen Materials, Häufigkeit der Lebercirrhose in Venedig, wo, nach Mitteilungen der dortigen Handelskammer, fast ausschliesslich stark verarbeitete Süd-Exportweine getrunken werden und ihre Seltenheit in dem benachbarten Padua, wo die dortigen Landweine ohne Vorbereitung konsumiert werden.

Angeregt durch die interessanten Angaben von Lanceraux haben wir im Folgenden experimentelle Untersuchungen an Kaninchen und Meerschweinchen angestellt, um die Bedeutung des Kaliumsulfat in der Pathogenese der Lebercirrhose zu prüfen. — Da laut den Literaturangaben Alkohol und Tuberkulose diejenigen Faktoren zu sein scheinen, welche am wahrscheinlichsten Lebercirrhose erzeugen bezw. den Organismus hiezu prädisponieren, so haben wir Versuchsreihen auch mit diesen Agentien ausgeführt. Endlich machten wir mit den genannten Noxen combinierte Versuche, da es für die menschliche Cirrhose wahrscheinlich, dass sich zwei dieser aetologischen Faktoren ergänzen und summieren können. — Zur weitern Prüfung der Befunde von Ignatowski wurde eine letzte Versuchsreihe ausgeführt mit Verfütterung von tierischem Eiweiss.

Versuchsmethodik.

Je nach der Art des Versuches wurden die Tiere teils in gemeinsamen, teils in Einzelkäfigen gehalten; — letztere derart, dass sie mit Sicherheit nichts anderes, als das ihnen bestimmte

Futter erhielten. — Die Tiere erhielten gemischte Kost, d. i. Grün- und Trockenfutter.

Bei Versuchsreihe I. wurde Kaliumsulfat in Lösung zum Teil per os, in Dosen von 0,32 und 0,2 gr. pro die mit dem Futter verabreicht; zum Teil in täglichen Mengen von 0,1 gr. subcutan injiziert.

Bei Versuchsreihe II. wurde Tuberkulin Koch — bei Kaninchen 0,005, bei Meerschweinchen 0,002 langsam bis 0,003 steigend — teils subcutan, teils intraperitoneal injiziert.

Bei Versuchsreihe III. wurde Tuberkulin- und Kaliumsulfatwirkung kombiniert und zwar so, dass man teils beide Noxen injizierte, teils Tuberkulin injizierte und Kaliumsulfat per os verabreichte.

In Versuchsreihe IV. wurde ein Tier, zunächst ununterbrochen, in einer mit Alkoholdämpfen gesättigten Atmosphäre belassen; da dasselbe aber schon nach 3 Tagen zu Grunde ging, wurden die Tiere bei weiteren Versuchen allmählich an den Alkohol gewöhnt, dadurch, dass man sie anfänglich täglich 2 mal 2 Stunden, dann steigend bis 2 mal 5 Stunden bezw. 2 mal 4 Stunden darin beliess.

Versuchsreihe V. war eine Combination von Tuberkulininjection und Alkoholinhalation — analog der Versuchsreihe III.

In Versuchsreihe VI. Verfütterung von tierischem Eiweiss:

a) Eine Emulsion von einem Hühnerei und 100 ccm. Kuhmilch wurde täglich mittels des Magenschlauches verfüttert.

b) Es wurde Pferdefleisch von Fett und Bindegewebe möglichst gereinigt, verkleinert, getrocknet und zerrieben; dann 2 mal 24 Stunden am Rückflusskühler erst mit Alkohol, dann mit Aether sorgfältigst entfettet. — Das entfettete Fleischpulver wurde in Mengen von 50 gr. bezw. 10 gr. mit wenig Wasser in Breiform verabreicht. — Es entspricht dies — nach unsern ausgeführten N-Bestimmungen, — einer mittleren, täglichen N-Zufuhr von 7,85 bezw. 1,417 gr. —

Von sämtlichen 19 Versuchs- und Kontrolltieren starben 11 an Versuchsfolgen und zwar:

M 1 und K 5 nach Kaliumsulfatbehandlung.
K 12 nach Tuberkulininjectionen.
K 30 nach Alkoholinhalation.
M 6 nach Alkoholinhalation und Tuberkulininjection.
K 32, 35, 36 nach Fütterung mit tierischem Eiweiss.

K 33 und 37 als Kontrolltiere nach einfacher Krüschnahrung unter den Erscheinungen heftigster Gastro-Enteritis.

Die übrigen 9 Tiere wurden nach bestimmten Zeitabschnitten getötet.

Die Leber wurden in 4 %igen Formalinlosüng gehärtet und nach der üblichen Technik mit Hämatoxylin-Eosin und nach van Gieson und mit Sudan gefärbt. — Von der microscopischen Untersuchung anderer Organe haben wir vorläufig Abstand genommen; dieselben zeigten macroscopisch keine auffallenden Veränderungen, mit Ausnahme der Versuchsreihe VI. (Eiweiss) und der schon erwähnten zwei Kontrolltiere, K 37 und 33, die sämtliche unter starken gastro-enteritischen Erscheinungen zu Grunde gingen.

Befunde:

Versuchsreihe I. Kaliumsulfat.

a) Verabreichung per os: 3 Kaninchen, 1 Meerschweinchen.

K 1. 2750 gr. erhielt 2 mal pro die 2 ccm. einer 8%igen Lösung von Kaliumsulfat, d. i. 0,32 gr. während 156 Tagen. Tod in Aethernarkose. — Macroscopisch: Leber o. B. — Microscopisch: Acinöse Zeichnung deutlich. Zwischen den Balken vereinzelte kleine Blutungen. Centralvenen auffallend weit. Das ganze Organ etwas hyperämisch. Stellenweise geringgradige Fettinfiltration.

K 4 erhielt täglich 2 ccm. einer 10%igen Kaliumsulfat-Lösung, d. i. 0,2 gr. während 42 Tagen. Tod in Aethernarkose. Macroscopisch: Leber o. B. Microscopisch: Acinöse Zeichnung deutlich. Leberzellen alle gut gefärbt. Normales Leberbild.

K 5 erhielt täglich 2 ccm. einer 10%igen Kaliumsulfat-Lösung, d. i. 0,2 gr. während 56 Tagen. Tod natürlich. — Macroscopisch: Leber o. B. Microscopisch: Acinöse Zeichnung stellenweise beinahe verschwunden. In einzelnen Bezirken kleine, herdförmige Necrosen. An Stelle von verschwundenen Leberzellbalken Bindegewebswucherung; dazwischen vereinzelte, erhaltene Leberzellpartien. — Spärliche herdförmige Blutungen. — (Die Gesamtfärbung des Hämatoxylin-Eosin-Präparates ist nicht homogen; stellenweise intensiv blau, stellenweise blassrot.)

M 4. 690 gr. erhielt täglich 2 ccm. einer 10%igen Kaliumsulfat-Lösung, d. i. 0,2 gr. während 14 Tagen. Todschlag. — Macroscopisch: Leber o. B. Microscopisch: Geringgradige Hyperämie. Stellenweise kleine verfettete Partien. Das Organ kann als normal bezeichnet werden.

b) Injection von Kaliumsulfat. 1 Kaninchen, 1 Meerschweinchen.

K 22. Tägliche, subcutane Injection von 2 ccm. einer 10%igen Kaliumsulfat-Lösung, während 199 Tagen. Todschlag. — Macroscopisch:

Leber o. B. Microscopisch: Ausser geringgradiger Hyperämie weisen die Präparate vollkommen normale Verhältnisse auf.

M 1. Tägliche Injection von 1 ccm. einer 10%igen Kaliumsulfat-Lösung, allmählich steigend bis 1,5 ccm. während 18 Tagen. Tod natürlich. — Macroscopisch: Leber ausserordentlich blutreich, dunkelrot bis schwarz. Microscopisch: Sehr starke Hyperämie. An einzelnen Stellen: Blutungen. Centralvenen enorm erweitert.

Resultat der Versuchsreihe I.

Durch die Verabreichung von Kaliumsulfat — sowohl per os, als auch subcutan — wurde die Leber auffallend wenig beeinflusst, entgegen den Mitteilungen von Lanceraux. Wir konstatierten durchweg eine mehr oder weniger hochgradige Hyperämie der Leber — und auch der übrigen Organe. Zwei Mal fand sich eine leichte Fettinfiltration, wie sie aber auch normalerweise bei Kaninchen nicht selten vorkommt. — Bei einem Tiere beobachteten wir kleine herdförmige Necrosen. — Das Meerschweinchen zeigt ungefähr die gleichen Veränderungen, wie das Kaninchen.

Das Resultat unserer Versuche stimmt insofern mit demjenigen von Lanceraux überein, als auch wir deutliche Hyperämie der Leber konstatieren konnten; dagegen vermissten wir bei unseren Tieren vollständig die von ihm deutlich beobachteten cirrhotischen Leberveränderungen.

Versuchsreihe II. Tuberkulininjection.

2 Kaninchen, 2 Meerschweinchen.

K 11. Injection von 0,5 mgr. Tuberkulin Koch täglich, allmählich steigend bis 1,0 mgr. während 241 Tagen. Tod gewaltsam. — Macroscopisch: Leber o. B. Microscopisch: Vollständig normales Leberbild.

K 12. Tuberkulininjection, wie bei K 11 während 100 Tagen; Tod natürlich. — Macroscopisch: Leber o. B. Microscopisch: Centralvenen auffallend weit. Im übrigen weicht das microscopische Bild in keiner Weise von der Norm ab.

M 3. Injection von 0,3 mgr. Tuberkulin Koch pro die, während 18 Tagen. Tod gewaltsam. — Macroscopisch: Leber o. B. Microscopisch: Normales Leberbild.

M 5. Intraperitoneal-Injection von 0,1 mgr. Tuberkulin Koch während 28 Tagen. Tod gewaltsam. — Macroscopisch: Leber o. B. Microscopisch: Normales Leberbild.

Versuchsreihe III. Tuberkulininjection + Kaliumsulfat per os bezw. Injection.

a) Tuberkulininjection + Kaliumsulfat per os.

K 19. Tuberkulin 0,5 mgr. + 2 ccm. einer 10%igen Kaliumsulfat-Lösung per os während 155 Tagen. Tod gewaltsam. — Macroscopisch:

Leber o. B. Microscopisch: Sudanfärbung zeigt Fettinfiltration. Im übrigen normaler Befund.

b) Tuberkulininjection + Kaliumsulfatinjection.

K 23. Täglich 0,5 mgr. Tuberkulin Koch allmählich steigend bis 1,0 mgr. + 1 ccm. einer 10%igen Kaliumsulfat-Lösung subcutan, steigend bis 2 ccm.; während 195 Tagen. Tod gewaltsam. — Macroscopisch: Leber sehr blutreich; acinöse Zeichnung deutlich; Brüchigkeit erhöht. Microscopisch: Das ganze Organ ist stark hyperämisch. Kleine circumscripte Verfettungsherde. Keine Blutaustritte; keine Necrosen.

M. 2. 0,2 mgr. Tuberkulin Koch, langsam steigend + 1 ccm. 10%iger Kaliumsulfat-Lösung subcutan; während 27 Tagen. Tod gewaltsam. — Macroscopisch: Leber o. B. Microscopisch: Geringe Hyperämie; normal.

Resultat der Versuchsreihen II. und III.

Sowohl beim Kaninchen, als auch beim Meerschweinchen ergaben die Leberpräparate der mit Tuberkulin bezw. Tuberkulin + Kaliumsulfat vorbehandelten Tiere auffallend geringe Veränderungen. Abgesehen von einer mässigen Hyperämie wurde bei 5 Tieren die Leber völlig normal befunden. In 2 Fällen bestand stärkere Hyperämie und ein geringer Grad von Verfettung; jedoch nirgends Necrosen oder Bindegewebswucherungen.

Versuchsreihe IV. Alkoholinhalation.

2 Kaninchen.

K 30. Ununterbrochene Alkoholinhalation während 3 Tagen. Tod natürlich. — Macroscopisch: Leber o. B. Microscopisch: Spärliche Pigmentbildung. Im übrigen normaler Befund.

K 31. Alkoholinhalation während 62 Tagen, beginnend mit 3 Stunden pro die; dann 2×2, 2×3 und schliesslich 2×4 Stunden, gesamt ca. 406 Stunden. Tod natürlich. — Macroscopisch: Leber klein (57 gr. bei einem Körpergewicht von 2645 gr.); in der Bauchhöhle ca. 50 ccm freies Ascites. Leberoberfläche eingezogen und gefurcht; Zeichnung sehr deutlich. Die Gefässwandung erscheint verdickt. Microscopisch: Acinöse Zeichnung deutlich. Geringgradige Bindegewebsbildung in der Glisson'schen Scheide, die deutlicher erscheint. Centralvenen erweitert.

Versuchsreihe V. Tuberkulininjection + Alkoholinhalation.

1 Meerschweinchen.

M 6. Alkoholinhalation 2×2, bezw. 2×3 Stunden + 0,2 mgr. Tuberkulin pro die, während 16 Tagen. Tod natürlich. — Macroscopisch: Leber o. B. Microscopisch: Normal.

Resultat der Versuchsreihen IV. und V.

Entgegen den Angaben von Mertens waren unsere Versuche auch hier negativ; mit einziger Ausnahme von K 31, wo der macroscopische Befund wohl für eine Cirrhose sprach, die microscopische Untersuchung aber nur eine geringgradige Verdickung der Glisson'schen Scheide ergab, welche jedenfalls nicht als typische Cirrhose angesprochen werden darf.

Versuchsreihe VI. Verfütterung von tierischem Eiweiss.

a) Pferdefleisch-Pulver: 2 Kaninchen.

K 32. Ausschliesslich Fleischpulver mit Wasser während 7 Tagen; während dieser Zeit ca. 900 gr. Gewichtsabnahme. Tod natürlich. — Macroscopisch: Leber hyperämisch. Microscopisch: Hyperämie, sonst ohne Besonderheit.

K 36. Pferdefleisch 5 gr. pro die, allmählich steigend bis 10 gr. + 0,5 gr. Kaliumsulfat; beides vermischt mit Krüschfutter, während 8 Tagen. Tod natürlich. — Macroscopisch: Leber dunkelrot, schwarz. Microscopisch: Starke Hyperämie, sonst normal.

b) Verfütterung von Ei-Milch-Emulsion.

K 35. Hühnerei + 40 gr. Kuhmilch mittels Magenschlauch während 4 Tagen. Tod an heftiger Gastro-Enteritis. — Macroscopisch: Leber stark hyperämisch. Microscopisch: Starke Hyperämie, sonst normal.

Resultat der Versuchsreihe VI.

Dasselbe ist auch hier absolut negativ, entgegen den Angaben von Garnier und Simon und von Ignatowski, welch Letzterer namentlich nach Verfütterung von Eigelb-Milch-Emulsion typische, atrophische Cirrhose mit und ohne Ascites gesehen hat. Hierbei muss allerdings berücksichtigt werden, dass unsere diesbezüglichen Versuche im Maximum 8 Tage dauerten.

Zwei Kontrolltiere, K 33 und 37, starben, wie oben erwähnt, nach wenigen Tagen an Gastro-Enteritis: Leber normal.

Ergebnisse.

Unsere Untersuchungen erstreckten sich insgesamt über 13 Kaninchen und 6 Meerschweinchen. — In sämtlichen Versuchsreihen fielen die Resultate — im Vergleich zu den verschiedenen Literaturangaben auffallend wenig positiv aus. In sehr vielen Fällen wurde die Leber völlig normal befunden und dieses trotzdem die betreffenden Tiere Dosen — z. B. von Kaliumsulfat erhielten, welche — wenn auch relativ klein — entschieden grösser sind, als diejenigen, welche nach der Hypothese von Lanceraux

für die Aetiologie der menschlichen Cirrhose in Betracht kommen. Auch die Dauer, speziell unserer Kaliumsulfatbehandlung war durchschnittlich eine sehr lange, im Vergleich zur normalen Lebensdauer der Kaninchen und Meerschweinchen.

Die Tuberkulin-Injectionen erwiesen sich für die Leber ebenfalls als recht unwirksam. — Mit der von uns gewählten Versuchsanordnung gelang es niemals, auch nur eine deutlich beginnende Cirrhose zu erzeugen.

Die einzige Leber, welche Bindegewebsbildung mit Verdickung der Glisson'schen Kapsel aufwies, war diejenige eines Kaninchens, welches mit Alkoholinhalation behandelt wurde. — Doch kann auch hier von einer typischen Cirrhose nicht gesprochen werden.

Wir hatten in allen unseren Versuchen gesucht, die Dosen der verwendeten aktiven Substanzen so zu wählen, dass sie den Verhältnissen, wie sie für die menschliche Pathologie in Betracht fallen, möglichst nahe kamen. — Es mag daher dieser Widerspruch zwischen den unzweifelhaften Befunden von Lanceraux und den unserigen seinen Grund darin haben, dass derselbe bedeutend grössere Dosen von Kaliumsulfat, während viel längerer Zeit — 10—15 Monaten — zur Verwendung brachte. Die von ihm verwendeten Mengen summieren sich dadurch derart, dass sie zum Vergleiche mit der Aetiologie der menschlichen Cirrhose nicht herangezogen werden können.

Die Hypothese, dass Tuberkulose für die Lebercirrhose von schwerwiegender aetiologischer Bedeutung sei, wird trotz unserer negativen Ergebnisse keineswegs widerlegt. Der Tuberkulose-Virus kann bei dem — vielfach durch Alkohol oder Krankheit geschwächten — Individuum viel mannigfacher und vor allem viel intensiver wirken, als dies bei unsern Tierversuchen der Fall war. Neben vielen anderen Wirkungsmöglichkeiten können die Toxine z. B. in der Leber selbst entstehen und daselbst Verhältnisse schaffen, die denjenigen von Tierversuchen nicht vergleichbar sind. — Auf alle Fälle spielt bei dem unverkennbaren, in der Literatur festgestellten Einflusse der Tuberkulose auf die Aetiologie der Cirrhose, ausser Nahrungsverhältnissen etc. die Lokalisation der Tuberkulose im Körper eine wichtige Rolle mit.

Dass wir mit Alkoholinhalation keine ausgesprochenen Cirrhosebilder erzeugen konnten, spricht ebenfalls nicht gegen die aetiologische Bedeutung des Alkohols für die menschliche Cir-

rhose. Immerhin werden auch hierbei Nebenumstände verschiedenster Art — vor allem wieder Tuberkulose — mitspielen.

Nach unsern Versuchen scheint es als sicher, dass das Kaliumsulfat entgegen den Anschauungen von Lanceraux und Viola für die menschliche Cirrhose nicht in Betracht fällt.

* * *

Zum Schlusse meiner Arbeit erübrigt mir die angenehme Pflicht meinen besten Dank auszusprechen: Herrn Professor Dr. F. Egger für die Ueberlassung des Laboratoriums und der Mittel der allgem. Poliklinik; Herrn Professor Dr. F. Hedinger für die Durchsicht der microscopischen Präparate und Herrn Privatdozent Dr. A. Gigon für die Anregung zu dieser Arbeit und Unterstützung bei der Ausführung der Versuche.

Literatur.

Adami: British medical Journal 1898.
Afanassijew: Zieglers Beiträge, Bd. VIII. 1890.
D'Amato: Virchows Archiv, Bd. 187. 1907.
Audigé: Dujardin-Beaumetz et Audigé: Recherches expériment. sur l'alcoolisme chronique. Paris 1884.
Bartel: Wiener Klin. Wochenschrift, 1907.
v. Baumgartner: Berl. Klin. Wochenschr. 1907. (v. Baumgartner u. Reitter).
— Verhandlungen der deutsch. pathol. Gesèllsch. Bd. XI. 1908
Bäumler: Deutsch. medizin. Wochenschr. 1912.
Belloussow: Arch. für experim. Pathol. und Pharmak. 1881.
Besançon u. Griffon: Gazette des hôpitaux. 1903.
Bock: Inaug.-Dissert. Freiburg i. B. 1901.
Boix: Thèse de Paris. 1894.
Brieger: Virch. Arch. 1879.
Caporali: cit. n. D'Amato.
Chareot u. Gombault: Arch. de physiol. norm. et pathol. 1875
Charrin: Zieglers Centralblatt, V. 1894.
Claude: cit. n. Klopstock.
Coen u. D'Aintolo: cit. n. Joannovics.
Combemale: cit. n. Lafitte.
Dahlström: cit. n. Lafitte, Boix u. Siegenbeck van Heuckelom.
Dantschakoff: Zieglers Centralblatt. 1901.
Dickinson: cit. n. Hoppe.
Duckek: cit. n. Lafitte, Boix u. Siegenbeck van Heuckelom.
Dujardin-Beaumetz (u. Audigé): Recherches expérim. sur l'alcoolisme chronique. Paris 1884.
Duroy: cit. n. Lafitte, Boix und Siegenbeck van Heuckelom.

Ehrlich: Deutsche mediz. Wochenschr. 1890.
Fahr: Verhandlungen der deutschen pathol. Gesellschaft. 1909.
Förster: Inaug.-Dissert. Berlin 1868.
Formad: Boston medic. Journal. 1886.
Frerichs: Klinik der Leberkrankheiten. 1858.
Friedewald: Deutsche medizin. Wochenschr. 1905.
Frisco: cit. n. D'Amato.
Garnier u. Simon: C. r. Soc. de Biolog. T. LXIII. 1907.
Ghillini: Zieglers Centralblatt II. 1891.
De Giovanni: Atti dell' Istituto Veneto serie VI. t. V. 1886—87.
De Grandemaison: cit. n. D'Amato.
Hanot u. Gilbert: Arch. générale de médecine. 1889.
v. Hansemann: Berl. klin. Wochenschr. 1903.
Hoppe: Die Tatsachen über den Alkohol. 1911.
Jagic: Wiener klin. Wochenschr. 1906.
— Zieglers Beiträge, Bd. XXXIII. 1903.
Janson: Zieglers Beiträge, Bd. XVII. 1895.
Ignatowski: Mitteilgn. d. Militär.-medizin. Akadamie. Febr. 1908.
— Virch. Archiv. Bd. 198. 1909.
Inghilleri: cit. n. D'Amato.
Joannovics: Arch. de Pharmacodyn.
— Zeitschrift für Heilkunde. 1904.
— Wiener klin. Wochenschr. 1904.
Joffroy u, Servaux: Arch. de méd. expérim. et d'anat. pathol. 1897.
De Josselin de Jong: La cirrhose de foie. 1895.
v. Kahlden: Zieglers Beiträge. Bd. XI. 1891.
Kayser: cit. n. Hoppe.
Kirikow: cit. n. Klopstock.
Klopstock: Virch. Archiv. Bd. 184. 1906.
— Virch. Archiv. Bd. 187. 1907.
Krawkow: cit. n. van Heuckelom Siegenbeck.
Kremiansky: Archiv für pathol. Anat. u. Physiol. Bd. XLII.
Lafitte: Thèse de Paris. 1892.
Lanceraux: Bulletin de l'académie de médecine. 1911.
Legry: Cirrhoses alcooliques. Paris 1897.
Lindemann: Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmak. 1899.
Litten: Charité Annalen. 1878.
Maffucci u. Sirleo: Centralbl. für allgem. Pathol. 1895.
Magnan: Arch. de physiol. norm. et pathol. 1873.
— De l'alcoolisme. Paris 1874.
Mairet: cit. n. Lafitte.
Marckwald: Münchner mediz. Wochenschr. 1901.
Mertens: Arch. de Pharmakodyn. 1895.
Meyer: Medizin. Jahrbuch 1872.
Naunyn: Wiener klin. Rundschau. 1895.
Ponfick: Arch. für pathol. Anatomie. Bd. 138. 1895.
Pupier: C. r. de l'académie des Sciences 1872.
— Arch. de Physiol. S. IV. t. I. 1888.

Rokitanski: cit. n. Klopstock.
Reale: cit. n. D'Amato.
Roger: Zieglers Centralblatt. V. 1894.
De Rechter: cit. n. D'Amato.
Rovighi u. Portioli: Il Morgagni 1899.
Ruge: Virch. Arch. 1870.
Sabourin: cit. n. Legry: Cirrhoses alcooliques, Paris 1897. p. 101.
Scagliosi: Virch. Arch. Bd. 145. 1896.
Seiffert: cit. n. Klopstock.
Siegenbeck van Heuckolom: Zieglers Beiträge XX. 1896.
Simmonds: Verhandlungen der deutschen patholog. Gesellschaft. 1909.
Steinhaus: Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmak. 1891.
Stoerk: Wiener klin. Wochenschr. 1907.
Strassmann: cit. n. Lafitte.
Strauss u. Blocq: Arch. de physiol. norm. et pathol. 1887.
Tinozzi: cit. n. D'Amato.
Tobaldo: cit. n. D'Amato.
Vierordt: Deutsch. Archiv für klin. Medizin. Bd. 34. 1884.
Viola: Bulletin de l'académie de médecine 1907.
Vix: Verhandlungen der deutsch. pathol. Gesellschaft. 1909.
Wagner: Deutsch. Archiv für klin. Medizin. Bd. 34. 1884.
Wegner: Virch. Arch. 1872.
Weigert: Deutsch. mediz. Wochenschr. 1883.
Wells: Transactions of the Chicag. pathol. soc. 1903.
Widal u. Besançon: cit. n. Joannovics.
Wolff: Virch. Arch. Bd. 67. 1876.
Zwaardemaker: Virch. Arch. Bd. 120. 1890.